Grupo CTO Editorial

Alergología



12ª Ed. Manual CTO de Medicina y Cirugía

NOTA

La medicina es una ciencia sometida a un cambio constante. A medida que la investigación y la experiencia clínica amplían nuestros conocimientos, son necesarios cambios en los tratamientos y la farmacoterapia. Los editores de esta obra han contrastado sus resultados con fuentes consideradas de confianza, en un esfuerzo por proporcionar información completa y general, de acuerdo con los criterios aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, debido a la posibilidad de que existan errores humanos o se produzcan cambios en las ciencias médicas, ni los editores ni cualquier otra fuente implicada en la preparación o la publicación de esta obra garantizan que la información contenida en la misma sea exacta y completa en todos los aspectos, ni son responsables de los errores u omisiones ni de los resultados derivados del empleo de dicha información. Por ello, se recomienda a los lectores que contrasten dicha información con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se aconseja revisar el prospecto informativo que acompaña a cada medicamento que deseen administrar, para asegurarse de que la información contenida en este libro es correcta y de que no se han producido modificaciones en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para la administración. Esta recomendación resulta de particular importancia en relación con fármacos nuevos o de uso poco frecuente. Los lectores también deben consultar a su propio laboratorio para conocer los valores normales.

Diseño y maquetación: CTO Multimedia
Ilustración de portada: José María Martínez Ávila
Agradecimientos: Sergio Mata Redondo
Composición e impresión: Cañizares Artes Gráficas

C/ Albarracín, 34; 28037 Madrid
Tfno.: (0034) 91 782 43 30 - Fax: (0034) 91 782 43 43
E-mail: soporte.multimedia@grupocto.com
Página Web: www.grupocto.com

ISBN obra completa: 978-84-18866-44-9
ISBN Alergología: 978-84-18866-33-3
Depósito legal: M-20063-2021

Grupo CTO Editorial



Autora

Sonia Vázquez Cortés

Director de la obra

Fernando de Teresa Galván

Índice

01

Alergia a alimentos

Orientación MIR

Tema importante dentro de las alergias. Debes tener claro qué familias de alérgenos son los implicados para cada paciente para poder estratificar el riesgo (**Tabla 1.1**). Cualquier alimento puede producir síntomas muy diferentes en distintos pacientes dependiendo del perfil de sensibilización.

IgE mediadas	Urticaria/ angioedema Rinoconjuntivitis/asma bronquial Síndrome de alergia oral Anafilaxia Anafilaxia mediada por ejercicio y alimentos Síntomas gastrointestinales inmediatos
IgE parcialmente mediadas/celular	Dermatitis atópica Trastornos eosinofílicos gastrointestinales Esofagitis y gastritis eosinofílicas
No IgE mediadas/ mecanismo celular	Enterocolitis producidas por proteínas: FPIES Enteropatía alérgica Proctocolitis alérgica

Tabla 1.1. Clasificación de las reacciones adversas a los alimentos

1.1. Alergia a alimentos IgE mediados

La prevalencia de la alergia a alimentos IgE mediada es del 1-10% de la población general, y es más frecuente en niños que en adultos.

La primera línea de diagnóstico en la alergia a los alimentos es la historia clínica adecuada y la demostración de anticuerpos de clase IgE frente a los alimentos implicados, mediante prueba cutánea o determinación de IgE específica. Las técnicas de diagnóstico fundamentadas en la identificación de los alérgenos moleculares de los alimentos o diagnóstico por componentes, bien sea de forma individual (ImmunoCAP *Allergen Components*) o múltiple (plataformas microarrays ImmunoCAP ISAC), han permitido la identificación de fenotipos clínicos en cuanto a la gravedad de la respuesta clínica y la detección de las moléculas alergénicas responsables de la reactividad cruzada entre los alimentos.

La reactividad cruzada consiste en el reconocimiento de distintos antígenos por un mismo anticuerpo IgE. Esta puede ocurrir entre alérgenos de familias relacionadas filogenéticamente (diferentes familias de pólenes, ácaros etc.) o bien entre especies taxonómicamente lejanas por reconocimiento de proteínas altamente conservadas con similar función (por ejemplo, tropomiosinas de ácaros y gambas).

Las manifestaciones clínicas se pueden presentar como síntomas cutáneos (fundamentalmente urticaria o angioedema), síndrome de alergia oral o SAO (prurito orofaríngeo inmediato a la ingestión de un alimento), síntomas digestivos (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, etc.), respiratorios (rinitis, broncoespasmo, etc.) o anafilaxia.

El *Gold* estándar del diagnóstico de la alergia a alimentos es la provocación oral.

El tratamiento de la alergia, para la mayoría de los alimentos, es la evitación y llevar medicación de rescate, incluida adrenalina.

Las propiedades de los alérgenos influyen en el tipo y vía de sensibilización y en la clínica que presentan los pacientes alérgicos. Los alérgenos alimentarios se dividen en:

- **Tipo 1 o completos:** proteínas alimentarias estables a la digestión que producen una sensibilización primaria a través del sistema gastrointestinal, aunque pueden sensibilizar también de forma cutánea. La presentación clínica más frecuente en este tipo de alergia es el síndrome de alergia a la LTP.
- **Tipo 2 o incompletos:** proteínas lábiles que producen una sensibilización secundaria vía respiratoria, por reactividad cruzada como consecuencia de una sensibilización genuina con alérgenos contenidos en el polen. El cuadro clínico más frecuente por este tipo de alergia es el síndrome polen-frutas.

Los cofactores son circunstancias acompañantes que sumados a la exposición alergénica aumentan el riesgo de que ocurra una reacción alérgica o aumentan su gravedad (ejercicio, alcohol, toma de antiinflamatorios no esteroideos, factores hormonales, infecciones, estrés, cansancio, asma bronquial mal controlado, etc.), al aumentar la biodisponibilidad del alimento y disminuir el umbral de activación de mastocitos y basófilos. Esto conlleva que pueden disminuir el umbral de tolerancia de los alimentos, o bien inducir reacciones en pacientes que toleran el alimento sin la implicación de los cofactores.

Alergia a alimentos vegetales

Los alérgenos alimentarios vegetales se clasifican en familias de proteínas según su estructura y función biológica (**Tabla 1.2**):

- **Proteínas estructurales, catalíticas o reguladoras:** pertenecen a esta familia las profilinas (proteínas termolábiles con alto grado de reactividad cruzada entre sí, responsable de reactividad cruzada entre alimentos vegetales, que inducen habitualmente síntomas leves– fundamentalmente SAO); y las oleosinas (proteínas resistentes a la digestión y termorresistentes, que suelen inducir síntomas graves).
- **Proteínas de reserva:** prolaminas (albuminas 2S y prolaminas) y cupinas (globulinas 7S o vicilinas y globulinas 11S o leguminas).

Están presentes en frutos secos, legumbres y semillas. Son resistentes al calor y a la proteólisis e inducen clínica sistémica grave.

- **Proteínas de defensa (PR):**
  - LTPs (PR-14): proteínas muy estables, resistentes al calor, pH ácido y proteolisis. Responsable de reactividad cruzada entre alimentos vegetales –típico de frutas rosáceas, fundamentalmente melocotón. Inducen síntomas desde leves a graves.
  - Homólogos de Bet v1 (PR-10): responsable de reactividad cruzada entre alimentos vegetales. Suele producir clínica leve.
  - Quitinasas (PR-3), responsables del síndrome látex-frutas (reactividad cruzada de látex con frutas como plátano, castaña, aguacate, kiwi o frutas tropicales).
  - Taumatinas (PR-5), que producen reactividad cruzada entre frutas.

En España, los alimentos vegetales más implicados son las frutas y frutos secos, tanto en niños como en adultos.

Alergia a alimentos animales

El huevo y la leche son los principales alimentos responsables de la alergia alimentaria en la infancia. Ambas suelen evolucionar a la curación.

- **Huevo:** El ovomucoide es el alérgeno dominante en la clara de huevo y su estabilidad y resistencia frente al calor y la hidrólisis hace que los pacientes con niveles elevados asocien mayor persistencia de alergia, con presencia de reacciones tanto al huevo cocido como crudo y con mayor gravedad de las mismas. La determinación de IgE específica para clara de huevo se recomienda para el diagnóstico inicial de alergia a huevo ya que contiene los dos alérgenos mayores ovomucoide y ovoalbúmina.
- **Leche:** Las sustancias proteicas de la leche se clasifican en caseína (80% en la leche de vaca), y las proteínas del suero (20% en la leche de vaca), fundamentalmente beta-lactoglobulina y alfa-lactoalbúmina. Las proteínas presentes en el lactosuero son menos resistentes al calor y digestión que las caseínas. La caseína es la proteína que mejor diferencia entre pacientes con alergia a la leche transitoria o persistente. La sensibilización a los epítopos de caseína αs1-caseína, αs2-caseína y dos epítopos de k-caseína se asocian con alergia persistente a leche de vaca. La primera opción de tratamiento es con fórmulas extensamente hidrolizadas de caseína y/o seroproteínas. El lactante puede continuar con lactancia materna, sin ser necesario por parte de la madre dieta de evitación de leche y derivados **(MIR 18-19, 176)**.
- **Pescado:** El pescado puede producir reacciones adversas alérgicas y no alérgicas, causadas por mecanismos tóxicos. Dentro de la alergia a pescado, los alérgenos mayoritarios son las parvalbúminas, que son unas proteínas termoestables reconocidas por más del 95% de los pacientes alérgicos a pescado, con un alto grado de reactividad cruzada entre especies distintas. Las parvalbúminas pueden también justificar reacciones específicas de especie, fundamentalmente descritas en salmónidos, al presentar estos pescados un patrón de reconocimiento de epítopos específicos de especie en algunos pacientes. Dentro de las reacciones tóxicas por pescado es característica la escombroidosis, producida por la liberación de histamina por pescado en mal estado, fundamentalmente con la familia de los escómbridos (atún o bonito). En las reacciones inducidas por ingesta de pescado se debe descartar también que sea producida por el parásito del pescado Anisakis *simplex*, que puede darse por el parásito o reacciones alérgicas mediadas por IgE. La congelación del pescado a temperatura $\leq$ a -20 ºC durante varios días es el método más efectivo de prevención, al inactivar tanto la larva como el gusano adulto.
- **Marisco:** El alérgeno principal es la tropomiosina, que es una proteína termoestable altamente conservada filogenéticamente. Tiene una alta homología entre los crustáceos, moluscos y cefalópodos, lo que explica la reactividad cruzada entre ellos, así como con los ácaros del polvo, la cucaracha y Anisakis.
- **Carnes:** La alergia alimentaria a carne es excepcional. En nuestro medio la carne más frecuentemente implicada en las reacciones alérgicas es la de ternera. Uno de los alérgenos más importantes en las carnes son las albúminas séricas, presentes también en carnes de animales, leche, huevos, epitelios de animales y en plumas de aves. Otro alérgeno importante en el desarrollo de alergia a carne, sobre todo de reacciones sistémicas tardías en pacientes adultos, es la galactosa-alfa-1,3-galactosa (α-gal), que sensibiliza a los pacientes a través de la picadura de garrapatas. Esta picadura produciría una reacción al entrar en contacto con otros alérgenos que comparten este determinante antigénico, como son la carne de mamíferos, el anticuerpo monoclonal Cetuximab y algunas gelatinas.

En la **Tabla 1.2** se pueden ver los panalérgenos (proteínas alergénicas con una misma función biológica que están presentes en multitud de seres biológicos) más importantes en la reactividad cruzada de los alimentos.

Recuerda

➔ Las reacciones más severas las producen en la alergia a alimentos vegetales las proteínas de almacenamiento, junto con las oleosinas y LTPs. Las PR-10 y las profilinas suelen producir SAO.

➔ En alergia a alimentos animales son factores de mal pronóstico el presentar niveles elevados de IgE específica para caseína en la leche y para ovomucoide en el huevo.

1.2. Alergias alimentarias no mediadas por IgE

En este tipo de alergia, el periodo de latencia desde la ingesta del alimento hasta la aparición de los síntomas es mayor que en la alergia mediada por IgE. La mayor parte se presentan en los primeros años de vida, coincidiendo con la introducción del alimento en la dieta y suelen tener un curso benigno.

En este apartado se incluyen:

- **Enteropatía por proteínas:** Diarrea crónica, vómitos, dolor abdominal, edema, signos de malnutrición, retraso ganancia ponderoestatural. El diagnóstico diferencial se hará con intolerancia a la lactosa, enfermedad celiaca, giardiasis y enteropatía de otro origen.
- **Proctocolitis alérgica:** aparece generalmente en la 2-8 semanas de vida. Cursa con rectorragia o hematoquecia en neonato sano. Evoluciona a la tolerancia. Las causas más frecuentes son la leche, soja y huevo. En torno al 60% de los casos se presentan en niños con lactancia materna, estando la retirada del alimento de la dieta de la madre durante la lactancia indicada en estos casos, a diferencia del resto de alergias alimentarias.
- **Enterocolitis alérgica por proteínas (FPIES por sus siglas en inglés):** Las causas más frecuentes son la soja, cereales y pescados. El único test diagnóstico útil para FPIES, más allá del valor de la historia clínica, es la prueba de provocación al alimento. Los cuadros de FPIES en niños se resuelven con el tiempo en la mayoría de los casos. Los criterios diagnósticos de esta entidad se muestran en la **Tabla 1.3**.



Panalérgenos	Reactividad cruzada
Reactividad entre alérgenos ambientales y alergia a alimentos	
Profilinas	Entre alimentos vegetales Ejemplos: Phl p 12 (gramíneas), Pru p 4 (melocotón), Mal d 4 (manzana), Ara h 5 (cacahuete)
LTPs	Entre alimentos vegetales Ejemplos: Pru p 3 (melocotón), Tri a 14 (trigo)
PR-10 (homólogas del Bet v 1)	Entre alimentos vegetales. Responsables entre otros del síndrome abedul-alimentos vegetales (fundamentalmente familia *Rosaceae* y *Apiaceae*) o del síndrome apio-artemisa-especias Ejemplos: Bet v 1 (abedul) , Pru p 1 (melocotón), Mal d 1 (manzana), Ara h 8 (cacahuete)
Tropomiosinas	Entre ácaros, mariscos, cucaracha y Anisakis Ejemplos: Der p 10 (ácaros), Pen a 1 (gamba)
Albúminas séricas	Entre carnes, leches animales, plumas o epitelios (síndrome ave-huevo, gato-cerdo,…) Ejemplos: Fel d 2, Can f 3, Equ c 3, Bos d 6, Gal d 5
Reactividad entre alérgenos animales y vegetales	
Tropomiosinas	Entre mariscos (crustáceos, moluscos, cefalópodos), cucaracha y Anisakis
Seroalbúminas de mamíferos	Entre diferentes carnes
Alfa-gal	Entre carnes rojas
Parvalbúminas	Entre diferentes especies de pescado, carne de rana y carne de aves
Quitinasas (proteínas de defensa PR-3)	Síndrome látex-frutas (plátano, castaña, aguacate, kiwi, frutas tropicales)
Taumatinas (proteínas de defensa PR-5)	Entre frutas
CCD	Entre determinantes de carbohidratados
Albuminas 2S	Proteínas de reserva presentes en frutos secos, legumbres, semillas
Cupinas (globulinas 7S o vicilinas y globulinas 11S o leguminas)	Proteínas de almacenamiento presentes en frutos secos, legumbres, semillas

Tabla 1.2. Panalérgenos más importantes en alergia a alimentos

El incremento de TNF-alfa y el interferón-gamma junto con la disminución del receptor TGF-beta-1 producen un aumento de la permeabilidad intestinal, malabsorción y alteración en la motilidad. La IL-10 podría tener un papel en la adquisición de inmunotolerancia. En caso de vómitos repetitivos el tratamiento recomendado es el ondansetron i.v. o sublingual (0,2 mg/kg, máx. 8 mg). En la FPIES aguda suele evidenciarse elevación de neutrófilos, por lo que el aumento del número absoluto de neutrófilos de al menos 1500 neutrófilos sobre el recuento basal es un criterio de alta sospecha de este cuadro. La FPIES crónica aparece fundamentalmente en lactantes menores de 4 meses alimentados con fórmula adaptada de proteínas de leche de vaca o de soja, produciendo vómitos intermitentes, diarrea acuosa y fallo de medro. Los síntomas no tienen una clara relación causal con el alimento.

- **Síndrome de Heiner:** hemorragia alveolar difusa inducida por proteínas de leche de vaca. Es una enfermedad poco frecuente.

Recuerda

➔ En las alergias alimentarias no mediadas por IgE la latencia es mayor que en las IgE mediadas (habitualmente más de 2 horas tras la ingesta de alimentos.

Preguntas MIR

➔ **MIR 18-19, 176**

Criterio mayor	Criterios menores
Vómito(s) 1-4 horas tras la ingesta del alimento sospechado, en ausencia de síntomas cutáneos o respiratorios propios de una reacción alérgica mediada por IgE	Un segundo (o más) episodios de vómitos repetitivos tras la ingesta del alimento sospechado
	Episodio de vómitos repetitivos tras la ingesta de un alimento diferente
	Letargia extrema en cualquiera de las reacciones sospechadas como FPIES
	Palidez marcada en cualquiera de las reacciones sospechadas como FPIES
	Diarrea en las 24 horas siguientes (generalmente 5-10 horas) tras la ingesta del alimento
	Hipotensión
	Hipotermia
	Necesidad de asistencia a Urgencias en cualquiera de las reacciones sospechadas como FPIES
	Necesidad de fluidoterapia intravenosa en cualquiera de las reacciones sospechadas como FPIES

Tabla 1.3. Criterios diagnósticos de FPIES aguda (debe cumplirse el criterio mayor y al menos 2 criterios menores)

Conceptos Clave

- ✔ La gravedad de las reacciones alérgicas varía dependiendo de los alérgenos implicados. Las reacciones más severas las producen en la alergia a alimentos vegetales las proteínas de almacenamiento, junto con las oleosinas y LTP. Las PR-10 y las profilinas no suelen producir clínica sistémica.
- ✔ En alergia a alimentos animales son factores de mal pronóstico el estar altamente sensibilizado a caseína en la leche y al ovomucoide para el huevo.

Recursos de la asignatura



02

Alergia a medicamentos

Orientación MIR

Es el tema más preguntado dentro de la alergología. Hay que tener claro fundamentalmente las características de las reacciones graves por fármacos, en concreto el síndrome de DRESS, Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.

Se define como reacción alérgica a fármacos a las reacciones adversas a fármacos producidas por principios activos y excipientes que se presentan clínicamente con signos y síntomas que difieren de los efectos farmacológicos del fármaco. Son un 10-15% de las reacciones adversas a fármacos.

Los fármacos más frecuentemente implicados son los AINEs y betalactámicos.

2.1. Clasificación de las reacciones adversas a fármacos (Figura 2.1)

Las reacciones alérgicas por fármacos se clasifican en:

- **Inmediatas:** aparecen menos de 1 hora tras la toma del fármaco. Se incluyen las reacciones tipo I de Gell y Coombs o mediadas por IgE y las reacciones Th2 (mediadas por IL-4, IL5, IL10 e IL13). Las manifestaciones más características som la urticaria, el angioedema y la anafilaxia.

  Factores de riesgo son la administración de dosis bajas y repetidas del fármaco, interrumpidas e intermitentes y la administración por vía parenteral.
- **No inmediatas o retardadas:** aparecen al menos 1 hora tras la toma del fármaco. Se incluyen aquí las reacciones tipo II, III y IV de Gell y Coombs.

Factores de riesgo para las tipo II y III son las dosis altas y tratamientos prolongados y para la tipo IV la vía tópica cutánea.

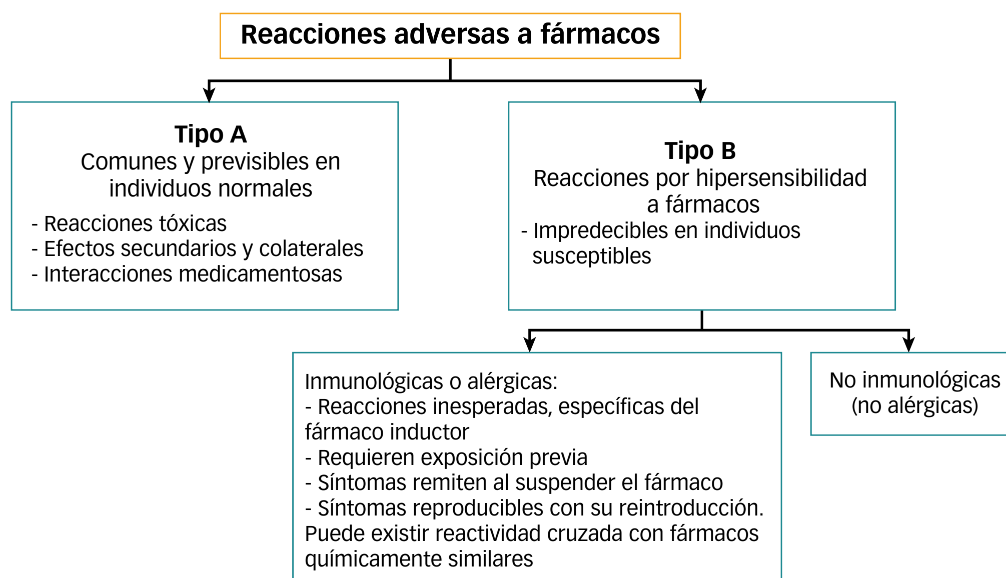


Figura 2.1. Clasificación de las reacciones adversas a fármacos

2.2. Clínica

Manifestaciones cutáneas

La piel es el órgano afectado con mayor frecuencia en las reacciones por fármacos. Las erupciones exantemáticas o exantemas maculopapulares son las más frecuentes, seguidas por la urticaria y el angioedema y la dermatitis de contacto alérgica. Son menos frecuentes el exantema fijo medicamentoso, la eritrodermia, reacciones de fotosensibilidad o el eritema multiforme.

El **exantema fijo medicamentoso** es una toxicodermia con afectación cutáneo-mucosa de base inmunológica, que se manifiesta por lesiones eritematosas, inflamatorias, muchas veces ampollosas que suelen dejar pigmentación residual y cuya característica fundamental es la reproducción en la misma localización cada vez que se recibe el medicamento.

El **eritema multiforme** es un cuadro cutáneo leve y autolimitado caracterizado por la aparición brusca de lesiones cutáneas atípicas de variadas morfologías (maculares, papulosas, edematosas, vesiculosas) y las típicas lesiones cutáneas en diana, que son pequeñas pápulas centrales eritematosas que pueden hacerse vesiculosas, con un anillo intermedio edematoso y un anillo exterior eritematoso, simétricas, localizadas en el dorso de manos y pies, y en la superficie extensora de las extremidades.

Su etiología es casi siempre infecciosa, fundamentalmente por infección por el virus herpes simple. La localización palmoplantar es frecuente y en el tronco es rara, respetando la cara y cuero cabelludo. Son mínimamente dolorosas o pruriginosas. Las lesiones en

diana son patognomónicas, pero no siempre están presentes. La afectación de las mucosas, si está presente, es mínima, limitándose casi siempre a la cavidad oral. La erupción desaparece en 2-4 semanas, sin atrofia ni descamación, dejando cierta hiperpigmentación postinflamatoria residual.

Es una entidad separada del Stevens-Johnson y de la necrólisis epidérmica tóxica, consideradas dos entidades diferentes y clínicamente distinguibles **(MIR 16-17, 67)**.

Manifestaciones hematológicas

La manifestación hematológica más frecuente es la eosinofilia, que puede aparecer con o sin otras manifestaciones de hipersensibilidad.

Otras manifestaciones menos frecuentes son:

- **Trombocitopenia:** características de los tratamientos con quinina. La trombocitopenia inmune inducida por heparina ocurre en el 2-5% de los pacientes tratados y puede cursar con trombosis venosa o arterial en un subgrupo de pacientes que puede producir manifestaciones tromboembólicas a nivel cutáneo distal, renal, cerebral o pulmonar e, incluso, desenlace fatal si no existe un reconocimiento precoz. Estos pacientes desarrollan anticuerpos específicos para el complejo heparina/factor 4 plaquetario (FP4).
- **Neutropenia:** la neutropenia y la agranulocitosis pueden ser dosis dependientes y predecibles, como tras la administración de los citostáticos, pero también pueden ser idiosincráticas, por un mecanismo inmune inducido por un fármaco, como en el caso del metamizol.
- **Anemia hemolítica inmune inducida por fármacos:** Típicamente, se desarrolla tras la exposición a un fármaco sensibilizante durante al menos 1 semana o, intermitentemente, durante un periodo más prolongado de tiempo.

Manifestaciones hepáticas

El daño hepatocelular es la forma más común de daño hepático producido por fármacos.

Manifestaciones respiratorias

La más frecuente es la aparición de broncoespasmo. Puede aparecer también enfermedad intersticial pulmonar inducida por fármacos, infiltrados pulmonares eosinofílicos, neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar o edema pulmonar.

Manifestaciones renales

La afectación renal organoespecífica inducida por un mecanismo inmunológico de hipersensibilidad a fármacos es la nefritis intersticial aguda.

Manifestaciones cardiológicas

El síndrome de Kounis cursa con una coincidencia en el tiempo de un evento coronario agudo, caracterizado por la presencia de isquemia miocárdica y una reacción anafiláctica.

Manifestaciones neurológicas

Son poco frecuentes.

Manifestaciones clínicas menos frecuentes

Fiebre de origen medicamentoso, enfermedad del suero, vasculitis por hipersensibilidad o LES inducido por fármacos (en individuos sin historia previa de enfermedad reumatológica que reciben tratamiento con un fármaco de forma crónica) o neumonitis por hipersensibilidad a fármacos (característico de amiodarona, sales de oro o quimioterápicos).

2.3. Tratamiento

El tratamiento de la alergia a medicamentos se basa en tres pilares:

- Selección de fármacos alternativos sin reactividad cruzada.
- Administración de premedicación para evitar o disminuir una posible reacción.
- Desensibilización: Procedimiento que altera la respuesta inmune de un paciente alérgico a un medicamento, produciendo una tolerancia temporal que permite que el enfermo pueda recibir de forma segura el fármaco al que es alérgico. Consiste en la administración del fármaco en dosis progresivamente crecientes, empezando con dosis mínimas del mismo, hasta alcanzar la dosis terapéutica en un periodo de tiempo corto. Contraindicado en reacciones cutáneas severas tipo IV y en reacciones tipo II y III.

2.4. Reacciones cutáneas graves inducidas por fármacos

Síndrome de hipersensibilidad o síndrome de DRESS

Reacción de hipersensibilidad producida por un fármaco con potencial riesgo vital.

Más frecuente en adultos sin predilección por sexo. Mortalidad: 2-10%, relacionada fundamentalmente por la afectación hepática y la renal.

Reacción de hipersensibilidad tipo IV frente a un fármaco, con gran producción de IL4, IL5 e IL13. Las células efectoras son los eosinófilos y linfocitos.

La reactivación del virus herpes VHH-6 junto con la hipersensibilidad al fármaco es específico del DRESS y cursan con enfermedad más grave y peor pronóstico.

Para el diagnóstico son útiles el test de trasformación linfocítica (TTL) y las pruebas epicutáneas. Para identificar el fármaco responsable es útil utilizar la escala de valoración diagnóstica propuesta por RegiSCAR (registro europeo de reacciones cutáneas graves a medicamentos), en la que una puntuación total < 2 excluye el diagnóstico y una ≥ 6 indica un diagnóstico definitivo **(Tabla 2.1)**.

Aparece con una latencia de 2-6 semanas tras la toma del fármaco, lo que dificulta el diagnóstico.

La afectación cutánea es característica, con aparición de un exantema morbiliforme o máculas eritematosas parcheadas levemente pruriginosas, asociando edema periorbitario en el 50% de los casos. La afectación de



mucosas es leve y solo afecta al 50% de los pacientes. Asocia adenopatías en un 30-60% de los casos. La fiebre aparece en más del 90% de los casos.

La eosinofilia es característica, hasta en el 50-90% de los casos. La afectación hepática es frecuente (60-80%), con hepatoesplenomegalia y daño colestásico (más frecuente) o hepatocelular. Existe afectación renal en el 10-30%, pulmonar en el 5-25%, siendo las afectaciones gastrointestinal, muscular y miocárdica poco frecuentes.

Es característico el DRESS inducido por anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina fundamentalmente), que afecta a 1-5/10.000 pacientes expuestos. Susceptibilidad genética (HLA-A*31:01-DRESS por carbamazepina). Más frecuente en raza negra.

El tratamiento consiste en la identificación y rápida supresión del fármaco responsable. En pacientes sin afectación orgánica grave, el tratamiento de elección es sintomático con corticoides tópicos o sistémicos y en pacientes con afectación orgánica grave, corticoides sistémicos a dosis de 0,5-2 mg/ kg/día.

	Presente	Ausente
Fiebre > 38,5 *C	0	-1
Adenopatías (> 1 cm)	1	0
Eosinofilia ≥ 700 o ≥ 10%/≥ 1.500 o ≥ 20% (leucopenia)	1	2
Linfocitos atípicos	1	0
Rash ≥ 50% superficie corporal	2	-2
Rash sugerente (≥ 2 de edema facial, púrpura o descamación)	1	0
Biopsia de piel sugerente diagnóstico alternativo	-1	0
Compromiso de órganos internos: un órgano/ 2 o más	1	2
Duración de la enfermedad > 15 días	0	-1
Estudio de causa alternativa: (≥ 3 realizados y negativos). Hemocultivos, ANA, serología virus hepatitis, micoplasma, clamidia	1	0
Puntuación total: < 2 excluye, 2-3 posible, 4-5 probable, ≥ 6 definitivo		

Tabla 2.1. Escala de valoración diagnóstica de RegiSCAR del DRESS inducido por fármacos

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son reacciones mucocutáneas agudas, graves y episódicas, que difieren en la extensión de la afectación corporal (< 10%: SSJ, 10-30%: SSJ-NET superpuesto, > 30% NET). Tienen una expansión rápidamente progresiva.

Es poco frecuente y afecta más a mujeres. Asocia un 20% de mortalidad, fundamentalmente por afectación renal.

En el 75% de los casos es secundario a fármacos, aunque también puede ser inducido por procesos infecciosos.

La afectación cutánea (40-90%) característica son lesiones maculares irregulares con ampollas que se hacen flácidas, con signo de Nikolsky positivo, junto a la afectación de mucosas (fundamentalmente oral) y afectación multisistémica, asociándose a fiebre y conjuntivitis. Si la afectación es muy extensa puede asociar pérdida de fluidos o sobreinfección bacteriana.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Las pruebas *in vivo* e *in vitro* tienen baja sensibilidad y especificidad.

El tratamiento consiste en retirar el fármaco responsable y tratar en unidades de grandes quemados. El empleo de corticoides es controvertido, aunque sí existe consenso en usarlos en las primeras 72 horas si la afectación es del < 25% de la superficie corporal. El uso de gammaglobulina humana es también controvertido **(MIR 19-20, 6, 49)**.

Recuerda

→ SSJ y NET difieren en la extensión de la afectación corporal. Son características clínicas frecuentes en el síndrome de DRESS la afectación cutánea, fiebre, adenopatías, alteraciones hematológicas (fundamentalmente eosinofilia) y la afectación multiorgánica (fundamentalmente hepática).

Pustulosis exantemática aguda generalizada

Enfermedad rara con baja mortalidad (< 5%), causada en más del 90% por fármacos (aminopenicilinas, macrólidos, sulfamidas, hidroxicloroquina), aunque también puede aparecer tras procesos infecciosos.

La clínica aparece tras un período de latencia corto, con rápida aparición de un eritema con múltiples pústulas pequeñas, estériles y no foliculares, con picor, quemazón y dolor. La afectación de mucosas es rara, así como la afectación grave multiorgánica.

Suele asociar fiebre > 38 ºC, adenopatías y alteraciones analíticas (leucocitosis con neutrofilia con eosinofilia leve)

La anatomía patológica es típica: Pústulas espongiformes subcorneales y/o intraepidérmicas con edema de la dermis papilar con infiltrado de dermis perivascular con neutrófilos y pocos eosinófilos.

Para el diagnóstico son rentables las pruebas cutáneas en prick e intradermorreacción, las pruebas epicutáneas y el estudio *in vitro* con TTL.

El tratamiento sintomático y la rápida identificación y retirada del agente causal son fundamentales.

2.5. Alergia a fármacos específicos

Alergia a antibióticos betalactámicos:

La familia de los betalactámicos se clasifica en clases mayores (penicilinas y cefalosporinas) y clases menores (monobactámicos, carbapenémicos y clavámicos), dependiendo de la estructura química.

Todos se caracterizan por tener un anillo común de 4 carbonos (anillo betalactámico). Además, cada grupo tiene otro anillo con 1-2 cadenas laterales (penicilinas: anillo tiazolidínico, cefalosporinas: anillo dihidrotiazina., carbapenémicos: anillo de 5 carbonos y monobactámicos: solo anillo betalactámico).

Las reacciones por amoxicilina son las más frecuentes, seguidas de las producidas por cefalosporinas.

El diagnóstico de la alergia a betalactámicos se basa en la anamnesis, la realización de pruebas cutáneas (Prick e intradermorreacción y pruebas epicutáneas), el estudio *in vitro* mediante la determinación de IgE específica y las pruebas de provocación, que se consideran el *Gold* estándar para el diagnóstico.

La sensibilidad de las pruebas cutáneas es baja (70% para penicilina y 30-70% para las cefalosporinas dependiendo de la serie). La especificidad de las pruebas cutáneas es alta (98-99%). La determinación de IgE específica es menos sensible < 40%, con una especificidad: 90-100%. A mayor intervalo de tiempo entre la reacción inicial y el estudio, disminuye la sensibilidad de las pruebas cutáneas y de la determinación de IgE específica.

La reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas es del 10%, siendo del 1% entre penicilinas-carbapenemes. Habitualmente los pacientes alérgicos a penicilinas toleran el aztreonam (tiene igual cadena lateral que la ceftazidima).

Alergia a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):

Reacciones de hipersensibilidad a AINEs se clasifican en 2:

- **Reacciones de hipersensibilidad no mediadas inmunológicamente** (reactividad múltiple o intolerancia cruzada): el paciente reacciona a dos o más AINEs de estructura química diferente. Patogénesis por alteración en el metabolismo del ácido araquidónico debido a la inhibición de la ciclooxigenasa 1(COX-1, constitutiva) **(Figura 2.2)**.
  El tratamiento sería la evitación de AINEs tradicionales y comprobar la tolerancia a AINEs alternativos, como son los inhibidores COX-2 (inducible) selectivos: COXIB , parciales: meloxicam, nimesulida o débiles: paracetamol **(Tabla 2.2)**.
  Las reacciones de hipersensibilidad no mediadas inmunológicamente constan de 3 entidades:
  - **Enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs (EREA):**
    Enfermedad respiratoria de base grave (asma y/o rinosinusitis con/sin poliposis nasosinusal). Es excepcional en infancia.
    La clínica característica es la aparición a los 30 minutos-4 horas de la toma de congestión nasal e hidrorrea junto con broncoespasmo. Puede asociar eritema conjuntival y síntomas cutáneos.
  - **Enfermedad cutánea exacerbada por AINEs:**
    Clínica típica: aparición entre los 15 minutos- 24 horas de la toma de AINEs de habones y/o angioedema en pacientes con urticaria crónica de base. Presente en el 30% de los pacientes con urticaria crónica, donde los AINEs desencadenan una exacerbación de su patología de base. Puede no ser persistente.
  - **Urticaria/AE inducido por AINEs:**
    Cuadro clínico más frecuente. Consiste en la aparición entre 15 minutos y 6 horas de la toma de AINEs de urticaria/ angioedema en pacientes que no presentan una urticaria como enfermedad de base.

Clasificación según su capacidad de inhibición de la cicloxigenasa	
Inhibidores potentes de la COX-1 y COX-2	Aspirina Piroxicam Diclofenaco Indometacina Tolmetin Ketorolaco Naproxeno Ibuprofeno
Inhibidores débiles de la COX-1 y COX-2	Paracetamol Salsato
Inhibidores de la COX-2 parcialmente selectivos (inhiben la COX-1 dependiente de dosis)	Meloxicam
Inhibidores selectivos de la COX-2	Celecoxib Etoricoxib Valdecoxib Parecoxib

Tabla 2.2. Clasificación de los AINEs

- **Reacciones de hipersensibilidad a AINE mediada inmunológicamente** (reacciones selectivas): el paciente reacciona a un único AINE o grupo de AINEs tolerando el resto:
  - **Anafilaxia o urticaria/ angioedema por un AINE:**
    30% de las reacciones con AINEs.
    Se trata de reacciones inmediatas con un AINE o grupo de AINEs relacionados estructuralmente en ausencia de patología crónica de base. La clínica característica es la aparición, con una latencia menor de 1 hora tras la toma, de urticaria, angioedema o anafilaxia. Aparece en pacientes con antecedente de exposición previa al fármaco. Mecanismo mediado por IgE, por lo que las pruebas cutáneas son útiles en estos pacientes. Selectividad de la reacción a los AINEs con estructura química similar **(Figura 2.3)**.

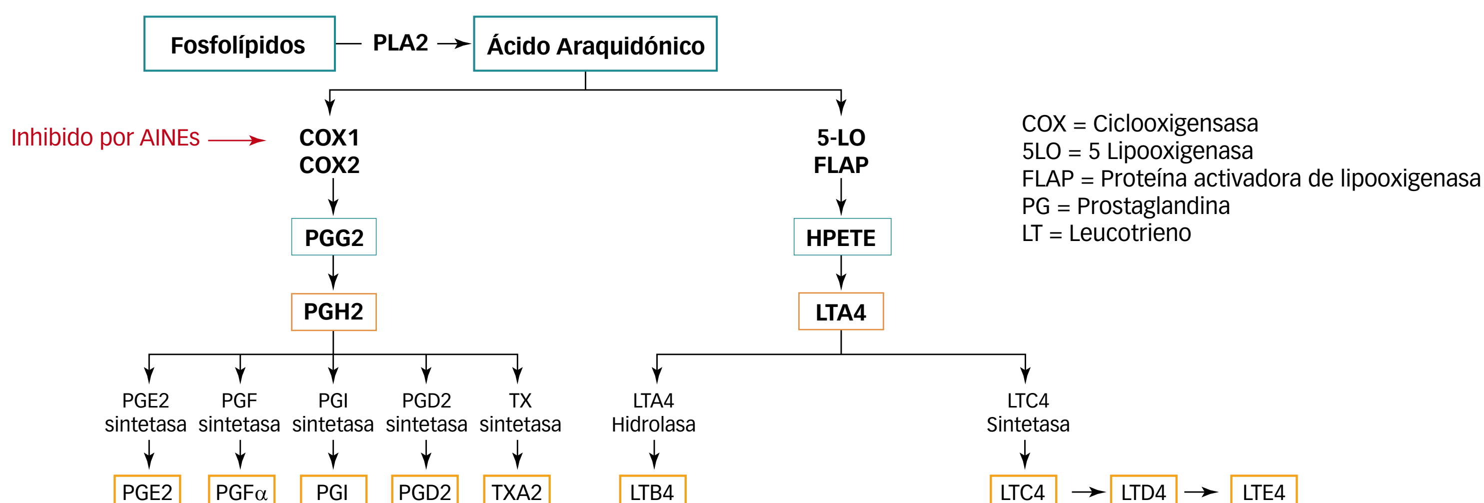


Figura 2.2. Mecanismo acción AINEs



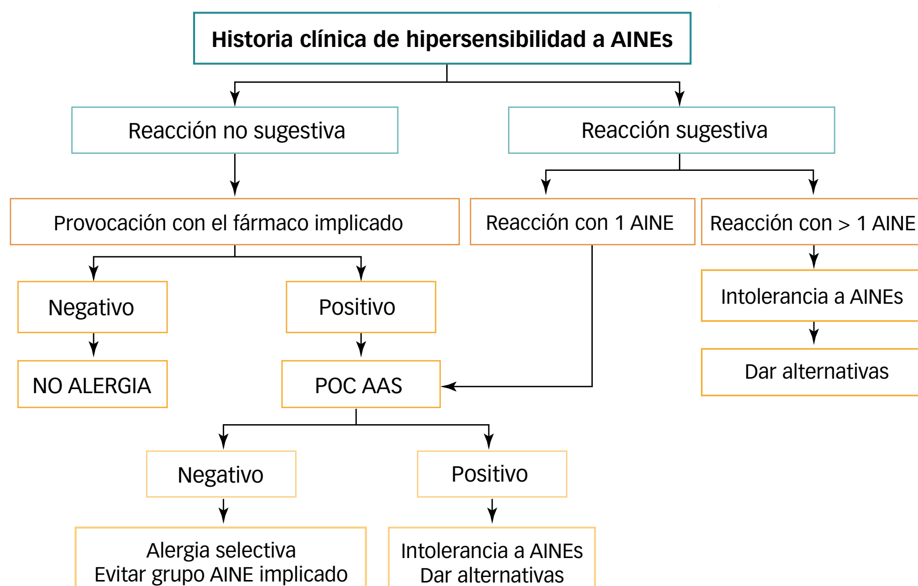


Figura 2.3. Manejo terapéutico de las reacciones inmediatas por AINEs. AAS: ácido acetilsalicílico. POC: provocación oral controlada

- **Reacciones tardías inducidas por un AINE:**
  Esta categoría se caracteriza por estar mediada por linfocitos T (tipo IV) y comprende un amplio grupo de entidades clínicas, que incluyen manifestaciones organoespecíficas y sistémicas. Si el órgano afectado es la piel se incluye el exantema fijo medicamentoso, eritema multiforme, eritema nodoso, erupción exantemática o maculopapular, dermatitis de contacto o la dermatitis fotoalérgica. Si la afectación es renal puede cursar con nefritis intersticial aguda, como meningitis aséptica si existe afectación del SNC, neumonitis intersticial si la afectación es pulmonar, puede aparecer daño cuando existe afectación hepática o discrasias sanguíneas como las citopenias cuando aparece alteración sanguínea.
  La afectación sistémica incluye la vasculitis sistémica y las reacciones cutáneas graves como el SSJ, NET, DRESS o pustulosis exantemática aguda generalizada.
  Los síntomas tienen un periodo de latencia de más de 24 horas y, habitualmente, aparecen varios días o semanas tras la administración del AINE, al que el paciente ha estado previamente expuesto.

Recuerda

→ Los AINEs pueden producir reacciones selectivas o reacciones de intolerancia cruzada (implicación de AINEs de diferentes familias farmacológicas).

Alergia a quinolonas:

Son la tercera causa de reacciones alérgicas tras AINEs y betalactámicos. Producen reacciones fotoalérgicas. La reactividad cruzada entre ellas es alta, aunque el levofloxacino es el que induce menor reactividad cruzada. La provocación es el *gold standard* para confirmar o excluir el diagnóstico.

Medios de contraste radiológicos:

Se presentan menos reacciones con los no iónicos y de baja osmolaridad. Las pruebas cutáneas son poco sensibles. Existe reactividad cruzada entre los diversos contrastes (fundamentalmente entre iodixanol con iohexol), sin existir con los medios de contraste paramagnéticos (gadolinio y derivados).

El empleo de premedicación está indicado en reacciones no alérgicas con el fin de reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones en pacientes con riesgo.

Quimioterápicos:

Las reacciones por platinos suelen aparecer tras varios ciclos de administración, mientras que la de los taxanos suelen aparecer con la primera o segunda infusión. En los pacientes con reacciones de hipersensibilidad a quimioterápicos no se debería readministrar el fármaco, si no es mediante una pauta de desensibilización, ya que es muy probable que el paciente presente una reacción que podría ser incluso más grave que la inicial.

La aparición de dolor lumbar o torácico en pacientes en tratamiento con taxanos pueden ser preludio de reacciones más graves.

Agentes biológicos:

Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer con la primera administración (cetuximab, trastuzumab) o tras varios ciclos, produciendo cualquiera de las manifestaciones producidas por fármacos. Al igual que para los quimioterápicos, el tratamiento de elección es la desensibilización.

Heparinas de bajo peso:

Fundamentalmente producen reacciones locales. Una alternativa terapéutica segura suele ser el fondaparinux.

Preguntas MIR

→ **MIR 19-20, 6, 49**
→ **MIR 16-17, 67**

Conceptos Clave

- ✔ Las penicilinas tienen poca reactividad cruzada con las cefalosporinas.
- ✔ Los pacientes con intolerancia cruzada a AINEs no toleran AINEs convencionales, pero suelen tolerar inhibidores de la COX-2.
- ✔ Ante un paciente con exantema cutáneo, fiebre, eosinofilia y afectación hepática sospechar síndrome de DRESS.
- ✔ Ante un paciente con reacción ampollosa y afectación mucosa, con signo de Nikolsky positivo, sospechar SSJ.
- ✔ Para las alergias IgE mediadas el tratamiento de desensibilización es una alternativa cuando no existe otra opción terapéutica para el paciente.

Recursos de la asignatura



03

Angioedema

Orientación MIR

Es otro tema preguntado dentro de la alergología. Hay que conocer que, dentro de los angioedemas no mediados por histamina, el inducido por los IECAs cursa con episodios de angioedema de predominio en región facial, sobre todo en territorio bucal.

El angioedema se presenta frecuentemente asociado a urticaria (angioedema histaminérgico). Sin embargo, el angioedema mediado por bradicinina cursa con angioedema sin urticaria, y puede ser hereditario o adquirido.

El angioedema mediado por bradicinina, a diferencia del histaminérgico, no mejora con el tratamiento convencional (antihistamínicos, corticoides, adrenalina, etc.).

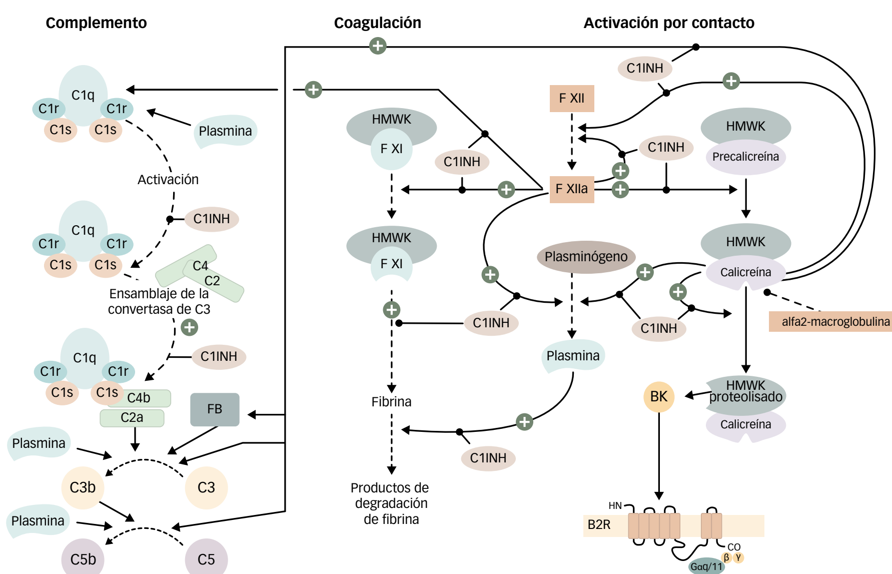
3.1. Angioedema hereditario (AEH)

Enfermedad genética, autosómica dominante, que se caracteriza por episodios recurrentes de edema localizado en el tejido subcutáneo y/o submucoso, secundaria a la activación incontrolada del sistema de contacto, siendo la bradicinina el principal mediador. El angioedema se puede localizar en extremidades, cara, genitales, vía respiratoria superior y/o tracto gastrointestinal. La fisiopatología del AEH se muestra en la **Figura 3.1.**

Se clasifican en dos grupos según exista o no déficit del inhibidor de la fracción C1 del complemento (C1-INH):

- **AEH por déficit del C1-INH** (AEH-C1-INH), enfermedad monogénica, que se debe a mutaciones en el gen que codifica el C1-INH (SERPING1 o C1NH).
- **AEH con C1-INH normal** (AEH-nC1-INH), del que se han descrito distintas mutaciones genéticas:
  - En el gen F12, que codifica al FXII de la coagulación (AEH-FXII).
  - En el gen PLG, que codifica el plasminógeno (AEH-PLG).
  - En el gen ANGPT1, que codifica la angiopoyetina 1 (AEH-ANGPT1).
  - En el gen KNG1, que codifica el cininógeno de alto y bajo peso molecular.
  - En el gen que codifica la mioferlina (AEH-MYOF).

El **AEH desconocido (AEH-D)** es aquel AEH-nC1-INH en el que no se ha detectado ninguna mutación.



BK: bradicinina. HMWK= Cininógeno de alto peso molecular. FB: Factor B de la vía alterna del complemento. B2R: Receptor B2 de cinina.

Figura 3.1. Fisiopatología AEH. El C1 inhibidor es una glicoproteína que inhibe varias proteasas del sistema del complemento, del sistema calicreína-quinina, del sistema de la coagulación y del sistema fibrinolítico (plasminógeno). La ausencia de inhibición de la calicreína plasmática produce la activación del sistema calicreína-quinina, con la generación de BK.

El **AEH por déficit de C1-INH** clínicamente es muy heterogéneo, desde casos asintomáticos hasta potencialmente fatales. El inicio de la clínica suele ser en la primera y segunda década de la vida con un claro empeoramiento en la pubertad. La duración de los episodios de edema cutáneo es de 2 a 5 días, pudiendo ser muy incapacitante. La afectación del tracto digestivo puede simular un abdomen agudo. El edema laríngeo es la manifestación más grave y aparece en el 50% de los pacientes en alguna ocasión, se puede presentar espontáneamente o estar desencadenado por procedimientos diagnósticos o terapéuticos que supongan un traumatismo de la vía respiratoria superior (manipulaciones odontológicas, intubación, endoscopia). En los casos no diagnosticados el edema de la vía aérea superior puede causar la muerte por asfixia o provocar un daño cerebral irreversible. Los ataques son generalmente combinados y migratorios, siendo los más frecuentes los de afectación periférica y abdominales.

El diagnóstico se confirma con la demostración en el laboratorio del déficit de actividad de C1-INH que debe ser < 50%, y que puede ser originada por déficit cuantitativo o por déficit cualitativo del C1-INH.

El despistaje se realiza mediante la determinación de C4 baja. Ante la sospecha de un AEA-C1-INH se debe solicitar C1q, que suele ser normal en la forma hereditaria y bajo en la adquirida, ya que el aumento de consumo de C1-INH lleva a una disminución de C1q.

En caso de que el estudio de complemento sea normal y haya una sospecha clínica alta, debería repetirse durante un ataque agudo de AE, ya que excepcionalmente los valores pueden ser normales intercrisis.

El **tratamiento** se aborda desde tres perspectivas:

- Tratamiento agudo de los episodios de angioedema: Se utilizan concentrados plasmáticos del inhibidor de la C1 esterasa humana (Berinert® y Cinryze®) y un antagonista de receptor B_2 de la bradicinina (acetato de Icatibant).
  El uso de plasma fresco congelado (tratado con disolventes-detergentes) está en desuso.
- Prevención a largo plazo: los concentrados de C1-INH derivados del plasma son comúnmente utilizados para la profilaxis a largo plazo. Los andrógenos atenuados, como danazol, aumentan los niveles endógenos de C1-INH mediante un mecanismo actualmente desconocido. El ácido tranexámico (Amchafibrin®) es un fármaco antifibrinolítico que también está indicado en la profilaxis a largo plazo del AEH.
  El lanadelumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano (inmunoglobulina G/cadena ligera κ de larga duración) desarrollado para el tratamiento del AEH, que produce una inhibición sostenida de la actividad proteolítica de la calicreína plasmática sobre el cininógeno de alto peso molecular previniendo la liberación de la bradiquinina y actuando específicamente sobre el mecanismo responsable de los ataques de AEH.
- Prevención a corto plazo: la prevención de ataques en situaciones especiales como en el caso de intervenciones quirúrgicas y/o procedimientos diagnósticos o terapéuticos, se puede realizar con concentrados plasmáticos del inhibidor de la C1 esterasa humana (de elección), andrógenos atenuados, antifibrinolíticos o plasma fresco congelado.

En el **AEH sin deficiencia de C1-INH (AEH-nC1-INH)** el diagnóstico es complejo por la variabilidad en la presentación clínica y la ausencia de alteraciones analíticas.

Para confirmar este tipo de angioedema es necesario un estudio genético.

3.2. Angioedema adquirido

Angioedema adquirido por deficiencia de C1-INH:

Se caracteriza por bajas concentraciones y/o función del C1-INH y ausencia de evidencia de herencia. Se asocia, principalmente, con enfermedades linfoproliferativas de la estirpe celular B y, ocasionalmente, con enfermedades autoinmunitarias, neoplásicas o infecciosas.

Angioedema adquirido por la toma de inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA):

La inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), enzima implicada en la degradación e inactivación de la bradicinina, puede provocar elevación de los niveles de esta en el plasma y, por lo tanto, aumento del riesgo de episodios de angioedema.

Los episodios de angioedema aparecen predominantemente en región facial, sobre todo en territorio bucal (labios, lengua), así como en cara anterior cervical y vía aérea superior, de forma errática e independientemente del tiempo que lleven los pacientes tomando IECAs **(MIR 20-21, 38)**.

Angioedema adquirido idiopático:

- **Angioedema idiopático histaminérgico:**
  Responde a tratamientos convencionales con antihistamínicos o corticoides.
- **Angioedema idiopático no histaminérgico:**
  Este tipo de angioedema identifica a los pacientes con ataques recurrentes de angioedema, sin historia familiar, sin déficit de C1-INH y sin tratamiento con IECA, en el que se han excluido todas las causas de angioedema histaminérgico y que además no mejora con el tratamiento convencional (antihistamínicos, corticoides, adrenalina, etc.).
  En este tipo de angioedema se puede incluir el mediado por células mastocitarias, que responde a omalizumab e inmunosupresores (ciclosporina, etc.).

Preguntas MIR

→ **MIR 20-21, 38**

Recursos de la asignatura



Conceptos Clave

- ✔ Un angioedema no respondedor al tratamiento con antihistamínicos o corticoides es un angioedema no histaminérgico, mediado por bradicinina.
- ✔ En pacientes con angioedema, fundamentalmente con afectación orofaríngea, siempre hay que descartar la implicación de los IECAS.
- ✔ El diagnostico de screening para el angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor es la determinación de C4 baja.
- ✔ El angioedema adquirido por deficiencia de C1-INH se asocia con enfermedades linfoproliferativas de la estirpe celular B.

04
Anafilaxia

Orientación MIR

Tema de trascendencia baja. Hay que tener bien claro el tratamiento de elección que es la adrenalina intramuscular.

La anafilaxia se define como una reacción alérgica sistémica aguda y potencialmente mortal producida por diferentes mecanismos o desencadenantes, que cursa con diversas presentaciones clínicas y gravedad. Cuando existe afectación cardiovascular con hipotensión se habla de choque *(shock)* anafiláctico **(Figura 4.1)**.

En niños, la causa más frecuente de anafilaxia son los alimentos (66%), mientras que en adultos son los fármacos (30-62%), fundamentalmente los antibióticos betalactámicos, seguidos por los AINEs.

Se trata de una enfermedad con afectación multisistémica que cursa con gran variedad de síntomas y signos. La afectación cutánea es la más frecuente (80% de los pacientes), consiste en aparición de prurito, urticaria y/o angioedema, y aparecen por efecto directo de la histamina de los mastocitos cutáneos.

Más del 30% de pacientes con anafilaxia idiopática pueden tener de base una enfermedad mastocitaria clonal.

La anafilaxia bifásica aparece hasta en un 20% de las anafilaxias y cursa con la reaparición del cuadro horas después de su resolución. Puede aparecer hasta 8 horas después con una sintomatología variable.

Para el diagnóstico in vitro la prueba más útil para el diagnóstico de anafilaxia es la determinación de triptasa basal, que se encuentra elevada por encima de 11,4 ng/ml. Se considera que una elevación de al menos dos veces el valor basal es indicativo de anafilaxia, incluso sin superar este valor.

El tratamiento de elección de la anafilaxia es la administración precoz de adrenalina intramuscular. No existe ninguna contraindicación absoluta para el uso de esta. La vía intravenosa solo debe utilizarse en ausencia de respuesta de la vía intramuscular y siempre con monitorización cardiaca. El tratamiento con antihistamínico y corticoides solo son útiles para controlar efectos coadyuvantes de la anafilaxia (urticaria, etc.).

Los pacientes en tratamiento concomitante con betabloqueantes pueden tener una respuesta parcial o ser resistentes al tratamiento con adrenalina, por lo que hay que valorar la administración de glucagón.

Preguntas MIR

→ **No existen preguntas representativas**

Conceptos Clave

✔ El tratamiento de elección en la anafilaxia es la adrenalina i.m. No existe ninguna contraindicación absoluta para su uso.

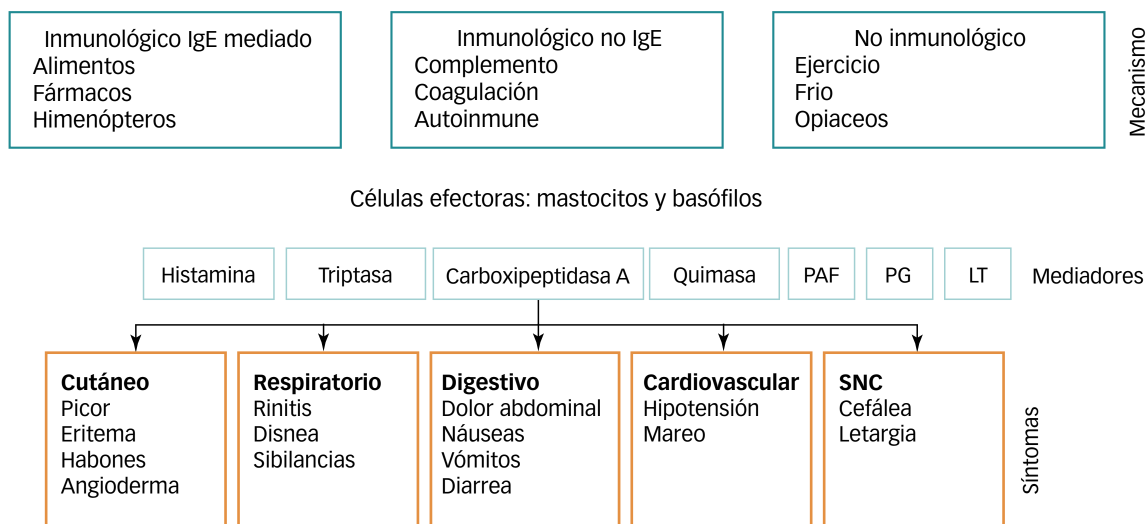


Figura 4.1. Mecanismos, mediadores y síntomas de la anafilaxia



05 Mastocitosis

Orientación MIR

En la mastocitosis, hay que centrarse en los criterios diagnósticos mayores y menores.

Las mastocitosis son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la presencia de mastocitos anormales (clonales) en diversos órganos o tejidos como la piel, la médula ósea, el tubo digestivo y el hueso, entre otros.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce actualmente siete subtipos diferentes de mastocitosis:

1. Mastocitosis cutánea.
2. Mastocitosis sistémica indolente.
3. Mastocitosis sistémica agresiva.
4. Mastocitosis sistémica asociada a otra hemopatía clonal.
5. Leucemia de mastocitos.
6. Sarcoma de mastocitos.
7. Mastocitoma extracutáneo.

Además, existen dos nuevas variantes provisionales: la mastocitosis sistémica quiescente o *"smouldering"* 2 y la mastocitosis sistémica bien diferenciada.

El carácter clonal de la enfermedad está determinado por la existencia de mutaciones activantes del receptor c-kit en > 90% de los pacientes adultos y en un porcentaje significativo de niños. Estas mutaciones (típicamente la D816V) condicionan un estado de activación del receptor que determina la proliferación incontrolada de mastocitos y su acumulación en los tejidos, así como su alteración funcional. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son variadas y se producen como consecuencia de la liberación de sustancias producidas por los mastocitos (picor, flushing facial, dolor abdominal, diarrea, anafilaxia, osteoporosis) y/o de la infiltración tisular por los mismos (citopenias, organomegalias, malabsorción, osteólisis).

Criterio mayor	Criterios menores
Demostración por inmunohistoquímica en la biopsia de MO de agregados de >15 mastocitos	Expresión aberrante de CD25 y/o CD 22 en mastocitos de MO
	Presencia de >25 % de mastocitos morfológicamente anormales en MO
	Demostración de mutaciones en el codón 816 de c-kit O CD 117
	Niveles de triptasa sérica >20 ng/mL.

Tabla 5.1. Diagnóstico de mastocitosis establecido si se cumple el criterio mayor y al menos un criterio menor, o bien, al menos 3 criterios menores en ausencia del criterio mayor

El diagnóstico de mastocitosis se basa en 5 criterios (un criterio mayor y 4 criterios menores) **(Tabla 5.1)** **(MIR 20-21, 39)**.

5.1. Síndromes de activación mastocitaria clonal

Se trata de pacientes con síntomas y signos compatibles con síndromes de activación mastocitaria que presentan mastocitos con mutación del *KIT* (o mastocitos CD25 positivos) sin otros criterios que permitan llegar al diagnóstico de certeza de mastocitosis sistémica indolente sin lesión cutánea.

Estos pacientes necesitan ser tratados de forma inmediata y, en muchos casos de forma ininterrumpida con tratamiento antimediador (antihistamínicos y/o cromoglicato), para controlar los síntomas secundarios a la liberación de mediadores del mastocito y sus complicaciones.

El cromoglicato de sodio es un estabilizante del mastocito capaz de inhibir la activación y degranulación del mastocito. La dosis recomendada es de 600-800 mg/día en adultos.

La Red española de Mastocitosis (REMA), ha propuesto un score de síntomas para el diagnóstico de los síndromes de activación mastocitaria clonal basados en el sexo, síntomas y signos durante los episodios agudos y el valor de la triptasa sérica basal **(Tabla 5.2)**. Una puntuación REMA ≥ 2 predice con una sensibilidad y especificidad elevadas la probabilidad de que el paciente presente un síndrome de activación mastocitaria clonal.

	Variables	Valor
Género	Hombre	+1
	Mujer	-1
Síntomas cutáneos	Ausencia de prurito, urticaria y angioedema	+1
	Urticaria, prurito y/o angioedema	-2
	Presíncope y/o síncope	+3
Triptasa basal	< 15 ng/ml	-1
	> 25 ng/ml	+2

Tabla 5.2. *Score* para detección de síndrome de activación mastocitaria clonal propuesta por la REMA



5.2. Síndromes de activación mastocitaria no clonal

Los pacientes con síndromes de activación mastocitaria que no cumplen criterios de mastocitosis o de síndromes de activación mastocitaria clonal son considerados como síndromes de activación mastocitaria no clonales. Son pacientes con un mecanismo fisiopatológico de activación mastocitaria diferente a las enfermedades clonales. Las manifestaciones clínicas habituales afectan al tracto gastrointestinal y a la piel, y se han descrito con mayor frecuencia en mujeres. Responden también a tratamiento antimediador.

En las mastocitosis y en los síndromes de activación mastocitaria además de los tratamientos antimediadores se deben realizar tratamientos específicos para aumentar el remodelado óseo en aquellos pacientes con pérdida de masa ósea secundaria a la mastocitosis y agentes citorreductores como la hidroxiurea, 2CdA y el IFN alfa en casos con elevada carga mastocitaria o factores de mal pronóstico.

Preguntas MIR

→ MIR 20-21, 39

Conceptos Clave

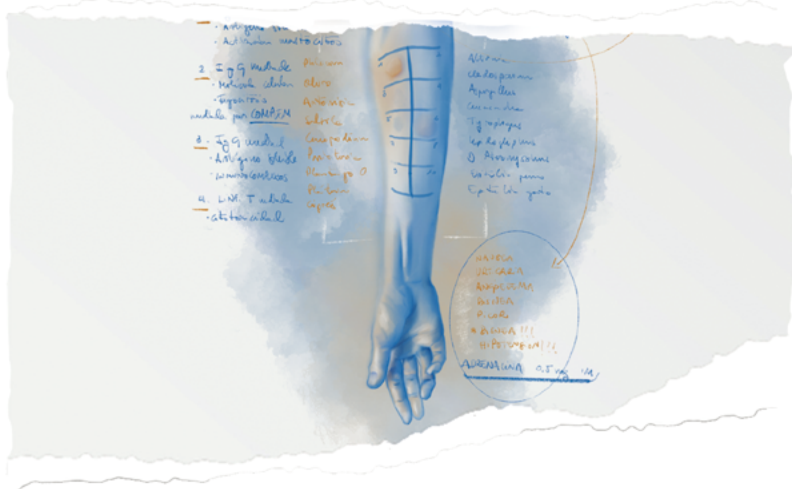
- ✔ El criterio mayor para el diagnóstico de mastocitosis es la demostración por inmunohistoquímica en la biopsia de MO de agregados de > 15 mastocitos.
- ✔ Es característico de los síndromes de activación mastocitaria clonal en el momento agudo de la reacción, la aparición de clínica cardiovascular sin afectación cutánea en varones.

Recursos de la asignatura Tema 4



Recursos de la asignatura





06

Inmunoterapia especifica

Orientación MIR

En este tema hay que conocer que existen diferentes tipos de inmunoterapias específicas, dependiendo del órgano diana. La inmunoterapia con aeroalérgenos es eficaz frente a alergia respiratoria, fundamentalmente asma bronquial, siempre que el paciente esté sensibilizado. La inmunoterapia es un tratamiento altamente eficaz para pacientes con alergia a alimentos (fundamentalmente cacahuete, leche y huevo), y a himenópteros (véspidos y abeja).

6.1. Inmunoterapia específica con aeroalérgenos (ITA)

La inmunoterapia específica con alérgenos (ITA), busca conseguir la tolerancia inmune a los alérgenos clínicamente relevantes. Los alérgenos son administrados aumentando la dosis gradualmente, modificándose así la respuesta biológica con disminución de los síntomas, mejorando la calidad de vida e induciendo la tolerancia a largo plazo, incluso tras finalizar el tratamiento.

La inmunoterapia es el único tratamiento capaz de modificar el curso normal de la enfermedad en la patología alérgica.

Según la guía Gema 5.0, la inmunoterapia por vía subcutánea con extractos alergénicos es un tratamiento eficaz para el asma alérgica bien controlada con niveles bajos o medios de tratamiento (escalones terapéuticos 2 a 4), siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos comunes que sea clínicamente relevante y que se utilicen extractos bien caracterizados y estandarizados y que se evite el uso de mezclas complejas. No obstante, muchos pacientes con asma leve intermitente (escalón 1) padecen de forma concomitante rinitis alérgica moderada o grave, que justificaría la prescripción de inmunoterapia.

Según la guía Gina 2021, la inmunoterapia sublingual estaría indicada en los escalones 2 y 3 en pacientes adultos con rinitis alérgicos a ácaros, siempre que tengan un FEV1 > 70%.

Los principales mecanismos de acción de la ITA son:

- Producir una reducción en los niveles de IL-4, IL-13, IL-5 e IL-9 tanto periféricos como en los órganos de choque.
- Inducción de un aumento de IFN-gamma, típicamente relacionado con la presencia de células Th1.
- Aparición de IL-10 y/o TGF-beta (citosinas con acción inhibitoria producidas por células Treg). A su vez, las células T reguladoras (Treg) actúan directamente sobre las células Th2 suprimiendo sus respuestas alérgeno-específicas. Por su parte, la IL-10 favorece el cambio de clase de las inmunoglobulinas hacia IgG4 y TGF-b hacia IgA. Tanto la IgG4 como la IgA aumentan tras la ITE.

La mayoría de los extractos alergénicos usados en ITA contienen alérgenos mayores estandarizados, con variable cantidad de alérgenos menores, de manera que un paciente sensibilizado a un componente no mayoritario, podría no ser tributario para recibir inmunoterapia.

Las vías actuales en uso son la subcutánea y sublingual (en gotas o comprimidos). Se recomienda una duración del tratamiento de 3 a 5 años para conseguir mayor efectividad y efecto mantenido. Una selección adecuada del paciente y la composición de la vacuna va a influir directamente en la eficacia y en la seguridad del tratamiento.

Alérgenos de pólenes

Los pólenes alergénicos varían según la vegetación y el clima.

En general, los pólenes de los árboles son los predominantes durante el invierno y principios de la primavera, los pólenes de las gramíneas y olivo durante la primavera y los de las malezas durante el verano y otoño.

La presencia de IgE específica frente a los grupos 1 y 5 de gramíneas y el 1 de olivo, plátano de sombra y cupresáceas, al no expresarse éstos como alérgenos en otras plantas, se ha utilizado como marcador de sensibilización original frente a pólenes y predecirían una buena respuesta a la inmunoterapia con pólenes.

Alérgenos de ácaros

El polvo de casa es la principal fuente de alérgenos en el interior de las viviendas.

Los principales factores ambientales que influyen en la presencia de ácaros son la temperatura y la humedad relativa.

Se han descrito más de 40.000 especies de ácaros, aunque las que tienen interés por su papel en la patología alérgica pertenecen al género *Dermatophagoides.* Los alérgenos de los grupos 1 y 2 de este género representan a los alérgenos clínicamente más importantes, permitiendo el diagnóstico de más del 95% de los pacientes con alergia a los ácaros.

Alérgenos de hongos

Los hongos pueden ser causantes de patología alérgica respiratoria, tanto de vías respiratorias superiores como inferiores, en personas sensibles. Los principales géneros de hongos alergénicos son *Alternaria, Aspergillus, Cladosporium* y *Penicillium,* siendo la *Alternaria* el más importante en el área mediterránea y, sobre todo en niños.



La mayoría de los pacientes alérgicos a estos hongos presentan síntomas de modo perenne, aunque suelen exacerbarse desde finales de primavera hasta otoño coincidiendo con las concentraciones de esporas fúngicas ambientales más elevadas.

El alérgeno principal de la Alternaria es Alt a1, reconocida por el 80-90% de los alérgicos.

Alérgenos de epitelios

El alérgeno principal del gato es el Fel d1, que está presente hasta en el 80% de los individuos sensibilizados a gato. Se produce principalmente en la saliva del gato, pero también en las glándulas sebáceas dérmicas y, en menor cantidad, en las glándulas lacrimales.

Los alérgenos de perro se encuentran en la caspa, la orina y el suero. El alérgeno mayoritario es el Can f1, lipocalina que se encuentra en más del 50% de los pacientes alérgicos a perros.

El Can f 5 es un alérgeno mayoritario en la orina del perro, identificado como una calicreína prostática. Los pacientes monosensibles a éste toleran perras hembras o perros castrados.

6.2. Inmunoterapia con alimentos o desensibilización

Para la mayoría de los alimentos, el tratamiento es evitación del alimento y el llevar medicación de rescate en caso de una posible reacción en caso de ingesta accidental del alimento al que el paciente es alérgico. Estas dietas son difíciles de realizar para muchos alimentos, generan una gran ansiedad y tienen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y de sus familias. Por esto, para pacientes con alergia alimentaria persistente, con alergia a alimentos muy ubicuos (como son cacahuete, huevo o leche), se realizan tratamientos activos en alergia a alimentos como es la inmunoterapia con alimentos, que consiste en la inducción de tolerancia mediante la modulación del sistema inmune al poner en contacto al paciente con dosis crecientes del alimento inductor de la alergia, comenzando desde dosis muy bajas que se incrementan progresivamente hasta alcanzar una ración normal, que se consume posteriormente a diario de forma mantenida.

La vía oral es la más utilizada hoy en día. El objetivo primario de este tratamiento es conseguir una mejoría en los umbrales de tolerancia de los pacientes, la reducción de los síntomas y el riesgo de anafilaxia tras la ingesta del alimento, consiguiéndose la tolerancia mientras se toma el alimento y, además, en un porcentaje de pacientes (en torno a un 30-50%), se consigue la curación definitiva del paciente al tolerar éste el alimento tras la suspensión de su toma regular.

6.3. Inmunoterapia con veneno de himenópteros

Los himenópteros responsables de la inmensa mayoría de picaduras son la abeja *(Apis mellifera)*, los *Polistes* (avispas papeleras), fundamentalmente el *Polistes dominula,* y las *Vespulae* (principalmente *Vespula spp*). La *Vespa velutina,* especie importada accidentalmente de Asia, está cobrando importancia en los últimos años.

El 10% de la población sufre una reacción adversa tras la picadura de himenópteros (avispa o abeja), aunque sólo una pequeña parte experimenta un cuadro generalizado grave que pueda poner en peligro su vida.

Las reacciones alérgicas por picaduras se clasifican en:

1. **Reacciones locales extensas:** mayores de 10 cm de diámetro. Alcanzan su máxima intensidad entre las 24 y 48 horas y abarcan con frecuencia dos articulaciones contiguas. Prevalencia entre 5-26% (en función del hábitat urbano o rural). Suelen repetir la misma clínica en caso de nuevas picaduras. El 5-15% puede evolucionar a reacción sistémica.
2. **Reacciones sistémicas:** Son reacciones inmediatas, mediadas por IgE, con afectación de uno o más sistemas (cutáneo, gastrointestinal, respiratorio o cardiovascular). Prevalencia del 0,4-0,8% en niños y del 0,8-4% en adultos, aumentando hasta el 30% entre apicultores y 54% en mastocitosis sistémica indolente. Los niños con reacción cutánea generalizada tienen menor riesgo de sufrir una reacción sistémica en una próxima picadura, por lo que no estaría indicada la inmunoterapia. Por el contrario, tanto los adultos como los niños que han sufrido reacciones sistémicas presentan un riesgo de un 60 y un 40%, respectivamente, de sufrir una nueva reacción sistémica, por lo que son candidatos a la misma.

Se pueden clasificar clásicamente en 4 categorías según su gravedad **(Tabla 6.1)**:

Grado I	Cuadro cutáneo: Urticaria, prurito, MEG, ansiedad
Grado II	Angioedema o cualquiera de las anteriores más clínica digestiva: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal
Grado III	Clínica respiratoria, o cualquiera de las anteriores más 2 de las siguientes: disfagia, disartria, ronquera, debilidad, confusión , sensación de muerte inminente
Grado IV	Cualquiera de las anteriores + cuadro cardiovascular: hipotensión, pérdida de conocimiento, incontinencia de esfínteres, cianosis

Tabla 6.1. Clasificación de clasificaciones sistémicas según Müller

Los alérgenos mayores de *Apis mellifera* son la fosfolipasa A2 (Api m1) y la hialuronidasa (Api m2), la sensibilización a melitina (Api m4) es un biomarcador de mala tolerancia a la inmunoterapia. Los alérgenos mayoritarios de los véspidos son fosfolipasas (Pol d1 y Ves v1) y los antígenos 5 (Pol d 5 y Ves v5).

La inmunoterapia con himenópteros es el único tratamiento capaz de modificar el curso de la enfermedad. Los pacientes con reacciones locales extensas no son subsidiarios de la misma, aunque puede plantearse en pacientes con alta morbilidad y/o baja calidad de vida, con alta exposición a himenópteros.

Para que la inmunoterapia sea eficaz, es necesario llegar a una dosis de mantenimiento de 100 μg del veneno. Con estas dosis se llega a una eficacia del 98% para véspidos, y del 75-85% para abeja. En algunos pacientes, como en apicultores, es necesario llegar a dosis de 200 μg para obtener mayor protección frente a nuevas picaduras.

La duración del tratamiento recomendada es de 5 años completos, aunque en pacientes con mastocitosis se puede considerar ponerla de continuo.

Recuerda

→ La inmunoterapia es el único tratamiento capaz de modificar el curso normal de la enfermedad en la patología alérgica (rinoconjuntivitis, asma, alergia a alimentos y alergia a himenópteros).

Preguntas MIR

→ **No hay preguntas representativas**

Conceptos Clave

- ✔ La inmunoterapia es el único tratamiento capaz de modificar el curso normal de la enfermedad en la patología alérgica (rinoconjuntivitis, asma, alergia a alimentos y alergia a himenópteros).
- ✔ Según la guía Gema 5.0, la inmunoterapia por vía subcutánea con extractos alergénicos está indicada como tratamiento del el asma alérgica bien controlada en escalones terapéuticos 2 a 4.

Recursos de la asignatura





Bibliografía

- Akin C, Valent P, Metcalfe DD. *Mast cell activation syndrome: Proposed diagnostic criteria.* J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 1099-104 e4.
- Alfaya Arias T, *et al; Hymenoptera Allergy Committee of the SEAIC. Key Issues in Hymenoptera Venom Allergy: An Update.* J Investig Allergol Clin Immunol. 2017;27(1):19-31.
- Alvarez-Twose I, *et al. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast.*
- Álvaro M, *et al. Allergen-specific immunotherapy: update on immunological mechanisms. AllergolImmunopathol* (Madr). 2013; 41(4):265-72.
- Castells M. *Drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: the role of desensitizations.* Frontiers in Immunology 2017;8:1472.
- *Cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms.* J Allergy Clin Immunol. 2010; 125: 1269-78.
- Cicardi M, *et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group.* Allergy 2014;69(5):602-16.
- Dávila IJ, Jauregui I, Olaguibel JM, Zubledia JM. *Tratado de Alergología.* 2ª Edición. Madrid. Ergón. 2016. Tomo I-IV.
- Demoly P, *et al. International Consensus on drug allergy.* Allergy 2014;69(4):420-37.
- Farkas H, *et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency.* Allergy 2017;72(2):300-313.
- Johansson SGO *et al. Revised nomenclatura for allergy for global use: Report of Nomenclature Review Committe of the World Allergy organization.* J Allergy Clin Inmunol 2004; 113:832-6.
- Kowalski ML, *et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity nonsteroidal anti-inflammatory drugs.* Allergy 2013;68:1219-32.
- Nowak-Wegrzyn A, *et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome.* J Allergy Clin Immunol 2017;139(4):1111-1126.
- Shaker MS, *et al. Anaphylaxis- a 2020 practice parameter update, systematic review and GRADE analysis.* J Allergy Clin Immunol 2020; Jan 27. pii: S0091-6749(20)30105-6.
- Valent P, *et al. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts.* Blood. 2017 Mar 16;129(11):1420-1427.